



การใช้ Mycophenolate mofetil (MMF) เป็นยากดภูมิคุ้มกันในผู้ป่วย Lupus nephritis (The use of Mycophenolate mofetil (MMF) as immunosuppressive agents in Lupus nephritis patients)

ภญ.อ.กริณห์รัตน์ ทิวถนอม

ภาควิชาเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร
วิทยาเขตพระราชวังสนามจันทร์ อ.เมือง จ.นครปฐม 73000

รหัส 1-000-SPU-000-0511-01

จำนวน 2.0 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

วันที่รับรอง 1 พฤศจิกายน พ.ศ. 2548

วันที่หมดอายุ 1 พฤศจิกายน พ.ศ. 2550

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

1. เพื่อให้ผู้อ่านทราบถึงบทบาทของ Mycophenolate mofetil ที่ใช้เป็นยากดภูมิคุ้มกันในผู้ป่วย Lupus nephritis
2. เพื่อให้ผู้อ่านทราบถึงคุณสมบัติของยา Mycophenolate mofetil เพื่อเป็นความรู้พื้นฐานในการให้คำแนะนำในการใช้ยา

บทคัดย่อ

Mycophenolate mofetil (MMF) เป็น ester prodrug ของ Mycophenolic acid (MPA) สารกดภูมิคุ้มกันที่มีคุณสมบัติยับยั้ง เอนไซม์ inosine monophosphate dehydrogenase (IMPDH) ซึ่งเป็น เอนไซม์ ที่เกี่ยวข้องกับการแบ่งตัวของ T และ B ลิมโฟไซต์ จากผลการศึกษาทางคลินิก องค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกาจึงรับรองให้ใช้ยาดังกล่าวในผู้ป่วยผ่าตัดเปลี่ยนไต และนำมาใช้ในประเทศไทยเมื่อปี พ.ศ. 2536 ต่อมามีการศึกษาในสัตว์ทดลองที่เป็น Lupus nephritis (LN) พบว่าสามารถลดปริมาณโปรตีนในปัสสาวะและลดการทำลายไต ซึ่งจากผลการทดลองดังกล่าว ทำให้มีผู้สนใจทำการศึกษาผลทางคลินิกของการใช้ MMF ในผู้ป่วย LN ผลการศึกษาทางคลินิกปัจจุบันพบว่าการใช้ MMF สำหรับการรักษาในขั้นแรก (induction therapy) เป็นเวลา 6 เดือน จะได้ผลดีในรายที่มีความรุนแรงของโรคปานกลางและได้ผลในระยะเวลายาวขึ้น (12 เดือน) จากนั้นจะมีอัตราการกลับเป็นซ้ำของโรคมากขึ้นเมื่อเทียบกับ Cyclophosphamide (CYP) แต่หากใช้ในการรักษาแบบประคับประคองพบว่าจะมีประสิทธิภาพไม่ต่างกันและมีผลข้างเคียงน้อยกว่า ดังนั้นในการรักษา LN จึงจะใช้ MMF กรณีที่ติดต่อกับ CYP ในการรักษาขั้นแรก หรือกรณีที่เกิดผลข้างเคียงเมื่อใช้ CYP หรือ Azathioprine (AZA) จากการศึกษาที่ MMF เข้ามามีบทบาทสำคัญใน LN จึงเป็นหน้าที่ของเภสัชกรที่ดูแลผู้ป่วย LN จะต้องแนะนำการใช้ยาที่ถูกต้อง บอกผลข้างเคียงแก่ผู้ป่วย LN เพื่อให้ใช้ยาได้ถูกต้องและมีประสิทธิภาพ

คำสำคัญ

Mycophenolate mofetil, MMF, Lupus nephritis, enzyme

บทนำ

Mycophenolate mofetil (MMF) เป็น ester prodrug ของ Mycophenolic acid (MPA) ซึ่งเป็นยากดภูมิคุ้มกัน MPA มีคุณสมบัติยับยั้ง เอนไซม์ inosine monophosphate dehydrogenase (IMPDH) ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่เกี่ยวข้องกับการแบ่งตัวของ B และ T ลิมโฟไซต์ Guzio และคณะ (1896) เป็นผู้พบสาร MPA จากรากลุ่ม *Penicillium* ในช่วงปี 1940-1950 พบว่าสารดังกล่าวมีฤทธิ์ต้านแบคทีเรียและเชื้อรา ต่อมาในปี 1968 William และคณะพบว่าสารดังกล่าวมีฤทธิ์ต้านเชื้อไวรัสและมะเร็ง สำหรับฤทธิ์กดภูมิคุ้มกันค้นพบในหนูเมื่อปี 1969 โดย Mitsui และ Suzuki จากนั้น Allison ได้ทดลองพัฒนาชีวประสิทธิผล (bioavailability) โดยการทำให้เป็นรูป morpholinoethyl ester และได้มีการศึกษาทางคลินิกจนได้รับการรับรองจากคณะกรรมการอาหารและยาของสหรัฐอเมริกาในการใช้ยาดังกล่าวเพื่อป้องกันการปฏิเสธไตในผู้ป่วยที่ผ่าตัดเปลี่ยนไตและต่อมาก็ได้รับการรับรองจากคณะกรรมการอาหารและยาในประเทศอื่น ๆ รวมทั้งประเทศไทย ซึ่งได้นำยาดังกล่าวมาใช้ในปี ค.ศ. 1996 เป็นต้นมา¹

จนกระทั่งปี 1997 มีการศึกษาพบว่ายาดังกล่าวสามารถเพิ่มอัตราการรอดชีวิตและลดปริมาณโปรตีนในปัสสาวะรวมทั้งลดการทำลายไตเมื่อศึกษาในหนูที่เป็น Lupus nephritis² และได้รับการยืนยันในปี 1999 โดย Johnson และคณะ³ นอกจากนี้มีรายงานการศึกษาและการทดลองมากมายในผู้ป่วย Lupus nephritis ที่ต้องการรักษาแบบดั้งเดิมว่ามีแนวโน้มที่จะให้ผลดี ดังนั้นบทความนี้จึงจะขอกกล่าวถึงการให้ MMF ในผู้ป่วย lupus nephritis พร้อมทั้งรวบรวมการศึกษาการใช้ยาในผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าว

คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์

สำหรับคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา MPA แสดงดังตารางที่ 1⁴⁻⁶

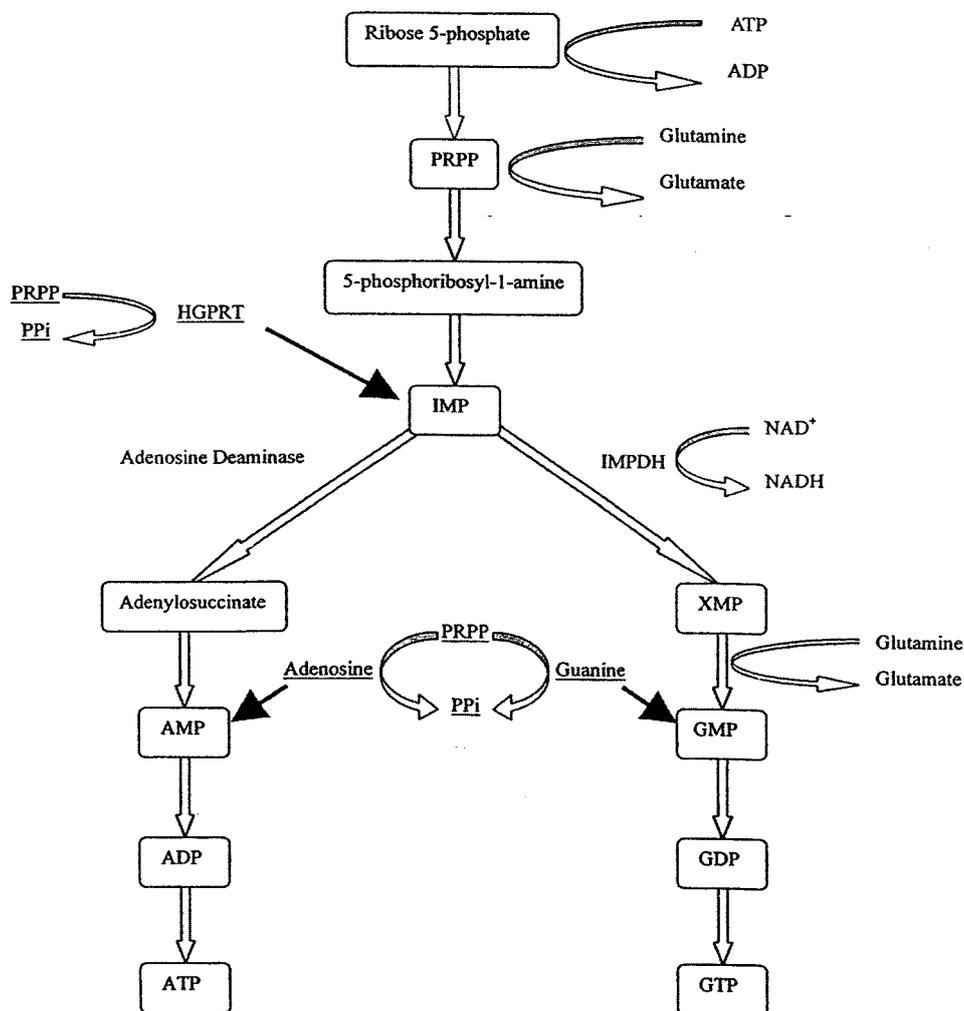
ตารางที่ 1 สรุปค่าเภสัชจลนศาสตร์ของยา MPA

เภสัชจลนศาสตร์พารามิเตอร์	ค่า
C_{max} (mg/L)	8-25
T_{max} (h)	0.5-1.5
Vd (L)	3.6-4.0
Ke (hr^{-1})	0.029-0.041
AUC (mg*hr/L)	29-64
$T_{1/2}$ (h)	16.6-17.9
CL (mL/min)	177-193
Fu (%)	1-2.5
Protein binding (%)	97
Bioavailability (%)	94

คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์

คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์ รวมทั้งกลไกการออกฤทธิ์ของ MMF สามารถสรุปโดยย่อได้ดังนี้ ยาดังกล่าวเมื่อถูกดูดซึมแล้วจะเกิดปฏิกิริยาไฮโดรไลซิสเปลี่ยนเป็นสารออกฤทธิ์คือ MPA ซึ่งเป็นสารที่ยับยั้งเอนไซม์ inosine monophosphate dehydrogenase (IMPDH) ซึ่งจะยับยั้งการสังเคราะห์ guanosine nucleotide จาก de novo pathway ดังแสดงในรูปที่ 1⁷

จากผลการยับยั้งเอนไซม์ IMPDH มีผลทำให้กระบวนการสังเคราะห์ purine โดย de novo pathway ถูกยับยั้งและทำให้การแบ่งตัวของ T และ B ลิมโฟไซต์ ถูกยับยั้งด้วย เนื่องจากกระบวนการแบ่งตัวของเซลล์ ดังกล่าวต้องอาศัย purine ในขณะที่เซลล์อื่นๆ สามารถสังเคราะห์ purine จาก salvage pathway ซึ่งไม่เกี่ยวข้องกับเอนไซม์ IMPDH ดังนั้น MPA จึงมีผลในการยับยั้งการแบ่งเซลล์ ของ T และ B ลิมโฟไซต์ มากกว่าเซลล์อื่นๆ นอกจากนี้ MPA ยังป้องกันการเกิด glycosylation ของ ลิมโฟไซต์ และ โมโนไซต์ไกลโคโปรตีน ซึ่งเกี่ยวข้องกับกระบวนการเกาะติดกับเซลล์เยื่อบุผิว และอาจยับยั้งการเกาะกลุ่มหรือรวมกลุ่มของเม็ดเลือดขาว ในบริเวณที่เกิดการอักเสบ และการปฏิเสธรไต^{1,4,5,8}



รูปที่ 1 แสดงกลไกการออกฤทธิ์ของ MMF

(ที่มา : Gabardi S., Tran JL.,Clarkson MR. Enteric-coated mycophenolate sodium. *Ann Pharmacother* 2003 ; 37 : 1685-93.)

การเรมต่นใช Mycophenolate mofetil ใน Lupus nephritis

กอนที่จะกลาวถงการใช Mycophenolate mofetil ใน Lupus nephritis ขอกลวสรูปรถงพยาธศภาพของโรค ดงกลวโดยสงเขปเพอชวยใหเกดความเขาใจมากข้น

Lupus nephritis (LN) เปนพยาธศภาพที่ไตที่พบมากที่สุดนโรค SLE เปนการอักษของหลอดเลอดฝอย ของไต (glomerulus) และ หนวยไต (nephron) ที่เรยกว glomerulonephritis ซึ่งเกยเนองกบ immune complex จะเรมตั้งแตการมี immune complex เกาะอยุที่เซลล mesangial เพยงเลกนอยจนถงเกดการแบงตัวของผนังเสนเลอดฝอย และเกดการอักษของเยอบุที่ glomerulus และ nephron ซึ่งจะมีการตรวจพบ antibody ของ double strain DNA (anti-ds DNA) ถาระดับของ antibody ดงกลวนี้เพมข้นก็แสดงวเกดการทำลาย DNA เนองจาก immune complex มากข้น โรคมีความรุนแรงมากข้น ดงนั้นจึงมักจะวัดระดับ anti-ds DNA เพอใชในการประเมินประสทธภาพของยากด ภูมคคุมกันนผู้ป่วยกลุมน้ องคการอนามยโลก (WHO) ใดทำการแบงความรุนแรงของพยาธศภาพของ Lupus nephritis ตามลกษณะทางกลองจุลทรรศนเปน 6 กลุมน ดงตารางที่ 2⁹ กลุมนที่ 6 จะหมายถงระยะที่เกดไตวายระยะสุดทายซึ่งไม ควรจะรักษาด้วยยากดภูมคคุมกันและสำหรับกลุมนที่มีการดำเนินโรคไมคอยด้นกคือกลุมนที่ 3 (พยาธศภาพที่หลอดเลอดฝอย ของไต (glomerulus) < 50%) และ กลุมนที่ 4 (พยาธศภาพที่หลอดเลอดฝอยของไต (glomerulus) > 90%) หากไม ทำการรักษา กระบวนการอักษที่เกดข้นจะทำใหเกดรอยโรคที่ หลอดเลอดฝอยของไต ทอไตเสื่อมลงและการทำงาน ของไตลดลง ดงนั้นผู้ป่วยนกลุมนนี้จึงจำเปนต้องได้รับการรักษาด้วยยากดภูมคคุมกัน ส่วนกลุมนที่ 2 จะรักษาตามอาการ ของโรค SLE ซึ่งอาจจะใชสเตียรอยดขนาดปานกลาง และ/หรือ azathioprine หากผู้ป่วยไมตอบสนองต่อสเตียรอยด

นอติด กลุมนที่ 3 และ 4 มักจะเปนกลุมนที่นำมาศีกษา เนองจากมีอุบัติการณ์และมีการดำเนินโรคไมคอยด้นกตั้ง ที่กลวแล้วข้งต่น การรักษาเรมต่นคือใช prednisolone และ cyclophosphamide (CYP) การศีกษา ของ Donadio และคณะ¹⁰ รวมทั้งการศีกษาของ Steinberg และคณะ (สถาบันสุขภาพแห่งชาติ) พบว่าการศีกษาการได้รับ CYP ชนิดรับประทาน โดยติดตามผลระยะสั้นประมาณ 6 เดือนเปนนที่น่าพอใจ แตเมือติดตามผู้ป่วยเปนระยะเวลานานข้น พบวประสทธภาพลดลง¹¹

ตารางที่ 2 ความรุนแรงของพยาธศภาพของ Lupus nephritis

ชนิด	ลกษณะพยาธศภาพ
1	ปกติ
2	เกดพยาธศภาพที่เซลล Mesangial (Mesangial nephropathy)
3	เซลลบางสวนน glomerulus ที่เกดพยาธศภาพ มีการแบงตัวผิดปกติ ทำใหเกดการ อักษ (Focal, segmental proliferative glomerulonephritis)
4	เกดแพรวกระจายของการแบงตัวของเซลล glomerulus ที่เกดการอักษ (Diffuse proliferative glomerulonephritis)
5	เกดพยาธศภาพที่ membrane ทำใหเกดเสื่อมของหนวยไต (membranous nephropathy)
6	เกดการเสื่อมของหนวยไตเนองจากมีการแข็งกระด้างของเซลล (Sclerosing nephropathy)
7	หนวยไตรวมถงทอไตอักษ (Tubulo-intestinal nephritis)

นอกจากนี้การรับประทาน CYP จะทำได้เพียงระยะสั้นเนื่องจากมีอุบัติการณ์การเกิดพิษ เช่น มีอาการข้างเคียงทางระบบทางเดินปัสสาวะ การติดเชื้อและเนื้องอก จึงทำการศึกษาเพิ่มเติมโดยเริ่มให้ cyclophosphamide แบบ bolus และให้เป็นช่วงๆ พบว่ามีประสิทธิภาพเท่าการให้ทุกวัน แต่สามารถลดผลข้างเคียง¹² จึงมีการวิจัยทางคลินิกโดย Dinant และคณะได้ออกแบบการวิจัยโดยสุ่มผู้ป่วย Lupus nephritis 41 คน แบ่งเป็น 3 กลุ่มคือ กลุ่มที่ 1 คือได้ prednisolone, กลุ่มที่ 2 ได้รับ CYP ชนิดรับประทานร่วมกับ azathioprine (AZA), กลุ่มที่ 3 ได้รับ bolus CYP พบว่ากลุ่มที่ได้รับ CYP จะมีการรักษาการทำงานของไตและชะลอการเปลี่ยนแปลงทางพยาธิสภาพได้ดีกว่า prednisolone¹³

มีการศึกษาเปรียบเทียบรูปแบบการให้ยากดภูมิคุ้มกัน 4 รูปแบบ ร่วมกับ prednisolone 0.5 mg/kg/day คือ pulse CYP (0.5-1 g/m²/month iv), oral CYP (4 mg/kg/day), AZA (4mg/kg/day) และ oral CYP (1mg/kg/day) ร่วมกับ AZA (1mg/kg/day) กับการใช้ prednisolone ขนาดสูง (1 mg/kg/day) แม้ผลการศึกษาพบว่าการให้ pulse CYP จะลดความเสี่ยงของการเกิดภาวะไตวายระยะสุดท้ายโดยไม่พบอาการข้างเคียงเหมือนกับที่พบใน oral CYP¹⁴ แต่ข้อจำกัดของการให้ pulse CYP คือ ต้องให้ขนาดไม่เกิน 1 g เนื่องจากหากมากกว่านี้จะมีความเสี่ยงในการเกิดการติดเชื้อ ปัญหาดังกล่าวจึงอาจเป็นเหตุให้ผู้วิจัยพยายามเปลี่ยนไปเป็นเป็นยากดภูมิคุ้มกันตัวอื่น¹²

MMF ได้รับความสนใจนำมาศึกษาในผู้ป่วย LN เนื่องจากผลการทดลองในหนูพบว่าจะช่วยชะลอการเสื่อมของการทำงานของไตและเพิ่มอัตราการรอดชีวิต ดังแสดงในตารางที่ 3 รวมทั้งมีรายงานในผู้ป่วย 2 รายที่ได้ออกฤทธิ์รักษาด้วย CYP พบว่า MMF จะช่วยรักษาหรือทำให้การทำงานของไตดีขึ้น^{15,16}

ผู้วิจัย	รูปแบบ	การใช้ MMF (mg/kg/day)	ผลการทดลอง	ค่าทางสรีรวิทยาและทางปฏิบัติการ
Coma และคณะ (1997)	NZB/NZW F1	60 เป็นเวลา 12 สัปดาห์	อัตราการตายเท่ากับ 20% ที่เวลา 9.5 เดือน (อัตราการตายเท่ากับ 50% ในกลุ่มควบคุม) ขณะลอการพบโปรตีนในปัสสาวะและการเกิดไตวาย	มีระดับ Anti-ds DNA ลดลง
McMurry และคณะ (1998)	NZB/NZW F1	200 เป็นเวลา 6 สัปดาห์	หนูทุกตัว (100%) ที่ได้รับ MMF มีชีวิตรอดในระยะเวลา 60 สัปดาห์ (เทียบกับ 10% ในกลุ่มควบคุม) ระดับ Anti-dsDNA และอัลบูมินในปัสสาวะจะไม่ต่างกันในกลุ่มควบคุมและกลุ่มทดลอง	IgG ของ Anti-dsDNA ลดลง การแสดงออกของ cell adhesion ไม่ถูกลดลง
Van Bruggen และคณะ (1998)	MRL lpr/lpr	90 เป็นเวลา 8 สัปดาห์	ลดอุบัติการณ์การเกิดโปรตีนในปัสสาวะ	ลดความรุนแรงของการอักเสบของไตเมื่อทำการวินิจฉัยเนื้อเยื่อ (biopsy) พบว่ามี Ig anti-dsDNA มีระดับลดลง (ผลเหมือนกับกลุ่มควบคุมที่ได้รับ CYP)
Jonsson และคณะ (1999)	MRL lpr/lpr	100 เป็นเวลา 12 สัปดาห์	ทำให้อัตราการอยู่รอดยาวนานขึ้นอย่างมีนัยสำคัญลดการเกิดโปรตีนในปัสสาวะและการมีเลือดปนในปัสสาวะ	ลดการเกาะของ Compliment C ₃ ที่ glomerulus ลดการซึมผ่านของ T-cell เข้าสู่ไต
Yu และคณะ (2001)	MRL lpr/lpr	90 เป็นเวลา 3 เดือน	ลดการเกิดโปรตีนในปัสสาวะอย่างมีนัยสำคัญ	ลดการแสดงออกของ mRNA ที่ผลิต inducible nitric oxide synthase beta actin ลดปริมาณของ Glomerular ลดการผลิต nitrite และความรุนแรงในการเกิดการแข็งตัวของหลอดเลือดฝอยที่ไต (glomerulosclerosis)
Zoja และคณะ (2001)	NZB/NZW F1	60 เป็นเวลา 9 เดือน	ชะลอการเกิดการพบโปรตีนในปัสสาวะ ลดระดับยูเรียในเลือดที่เวลา 9 เดือน เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม อัตราการรอดชีวิตที่ 9 เดือน ดีขึ้นในกลุ่มที่ได้รับ MMF (67% ในกลุ่ม MMF เทียบกับ 47% ในกลุ่มควบคุม)	ลดความรุนแรงของการอักเสบของไตเมื่อทำการวินิจฉัยเนื้อเยื่อ (biopsy) คือพบการสะสมของสารประกอบเชิงซ้อนของภูมิคุ้มกันและการทำลายท่อไตลดลง

Randomized Controlled Trials

- การใช้ MMF ในการรักษาขั้นแรก (Induction therapy)

Chan และคณะ^{18,19} เป็นกลุ่มแรกที่ได้ทำการศึกษาผลของ MMF ในผู้ป่วย proliferative lupus nephritis จำนวน 42 ราย โดยสุ่มและแบ่งเป็น 2 กลุ่ม ผู้ป่วยกลุ่มแรกได้รับ prednisolone (0.8 mg/kg/day) จากนั้นค่อยๆลดขนาดลงเป็น 10 mg/day ภายใน 6 เดือน ร่วมกับให้ MMF 2 g/day เป็นเวลา 6 เดือน จากนั้น ลดขนาดลงเป็น 1 g เป็นเวลา 6 เดือน ส่วนอีกกลุ่มหนึ่งได้ prednisolone จากนั้นก็ให้ CYP (2.5 mg/kg/day) เป็นเวลา 6 เดือน ตามด้วย AZA (1.5mg/kg/day) หลังจากนั้น 1 ปี ผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มมีการเปลี่ยนแปลงค่า serum C₃, albumin, Scr และ proteinuria ในทางที่ให้ผลดีต่อการรักษา ไม่มีความแตกต่างของค่าต่างๆที่กล่าวแล้วระหว่างผู้ป่วย 2 กลุ่ม รวมทั้งอุบัติการณ์ของการหายขาดจากโรค อาการที่ดีขึ้น และการกลับเป็นซ้ำ ได้มีการติดตามผู้ป่วยต่อ ในกลุ่มที่ได้ MMF จะได้รับยาเป็นเวลา 12 เดือน หลังจากนั้นจะได้ AZA ต่อ สำหรับกลุ่มผู้ป่วยที่ได้ CYP/AZA และได้รับ AZA ขนาด 1-1.5 mg/kg/day ต่อ เมื่อครบ 36 เดือนพบว่าอุบัติการณ์กลับเป็นซ้ำในกลุ่มที่ได้ MMF (46%) มากกว่ากลุ่มที่ได้ CYP/AZA (17%) อย่างมีนัยสำคัญ (p = 0.02) แต่การทำงานของไตในทั้ง 2 กลุ่มไม่แตกต่างกัน แม้ว่าการศึกษาที่กล่าวมายังมิได้แสดงให้เห็นถึงประสิทธิภาพของ MMF ที่ชัดเจน แต่จากผลการศึกษาแสดงให้เห็นว่า MMF มีประสิทธิภาพใน Lupus nephritis ที่มีความรุนแรงปานกลางและใช้ได้ในช่วงระยะเวลาอันสั้น (12 เดือน) ซึ่งพบว่ามียัตราการหายขาดจากโรค 81% เมื่อติดตามผลเป็นเวลา 12 เดือน แต่เนื่องจากทั้ง 2 กลุ่มจะได้ AZA เป็นการรักษาแบบประคับประคอง อาจจะเป็นไปได้ว่าการใช้ MMF ในขั้นแรก (induction) อาจมีผลดีกว่า CYP แต่อย่างไรก็ตาม ยังต้องมีติดตามผลระยะยาวของ MMF ในการช่วยรักษาการทำงานของไตซึ่งอาจใช้เวลาอย่างน้อย 5 ปี

นอกจากนี้ยังมีการศึกษายืนยันจาก Li และคณะ²⁰ ที่ได้ทำการเปรียบเทียบประสิทธิภาพของ MMF (1.5 g/day) กับ pulse CYP ในการรักษา diffuse proliferative lupus nephritis เมื่อติดตามต่อไปเป็นเวลา 6 เดือน กลุ่มที่ได้รับ MMF มีอาการที่ดีขึ้นคือมี protein ในปัสสาวะลดลงและผลการตรวจเนื้อเยื่อดีขึ้น เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้ CYP รวมทั้งอัตราการติดเชื้อ และผลข้างเคียงต่อทางเดินอาหารก็จะต่ำกว่าด้วย และสอดคล้องกับผลการศึกษาของ Hu และคณะ²¹ ซึ่งเปรียบเทียบผลการรักษาระหว่าง MMF และ pulse CYP ในผู้ป่วย proliferative lupus nephritis พบว่ากลุ่มที่ได้รับ MMF มีร้อยละ 90 ที่มีเม็ดเลือดแดงในปัสสาวะลดลงครั้งหนึ่ง ในขณะที่พบปรากฏการณ์ดังกล่าวในกลุ่ม CYP เพียง 50% ในปีเดียวกัน Ye และคณะ¹⁷ ได้คัดเลือกผู้ป่วย SLE 90 ราย ที่มีการแสดงของโรคในอวัยวะต่างๆ เช่น อาการทางปอด ไต ระบบประสาทส่วนกลางและระบบเลือด ผู้ป่วยดังกล่าวจะได้รับการสุ่มมาเพื่อแบ่งเป็น 2 กลุ่มคือ กลุ่มที่ได้ MMF (1.5 g/day เป็นเวลา 3 เดือน, 1 g/day 3 เดือน และจากนั้นลดขนาดลงเหลือ 0.5-0.75 g/day) และกลุ่มที่ได้ IV pulse CYP (0.75 g/m²/month เป็นเวลา 6-12 เดือน) บางรายจะได้ steroid ร่วมด้วย เมื่อครบ 12 เดือนพบว่า อาการทางห้องปฏิบัติการจะดีขึ้นทั้ง 2 กลุ่มและไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แม้ว่าจะยังไม่สามารถพบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ เนื่องจากอาจมีผลของ steroid ที่ยังไม่ได้รับและจำนวนตัวอย่างอาจจะไม่เหมาะสม แต่ก็แสดงให้เห็นว่า MMF สามารถใช้ใน SLE ที่แสดงอาการกับระบบอวัยวะอื่นๆ นอกเหนือจากไตได้

หลังจากนั้น Kapitsinou และคณะ²² ก็ได้ทำการศึกษาเพื่อดูประสิทธิภาพของ MMF ในผู้ป่วย LN พบว่าในผู้ป่วย 18 ราย สามารถหายขาด 10 ราย และ 4 ราย มีอาการดีขึ้น คือ creatinine clearance และ protein ในปัสสาวะ มีค่าดีขึ้น ระหว่างการรักษาด้วย MMF มีผู้ป่วยเพียง 2 รายที่มีอาการทางระบบทางเดินอาหารและ 1 รายที่เกิดเยื่อหุ้มสมองอักเสบ ผู้วิจัยจึงสรุปว่า MMF น่าจะมีประสิทธิภาพและปลอดภัยในผู้ป่วย LN ชนิด proliferative lupus nephritis ซึ่งไม่ตอบสนองต่อ CYP แต่ต้องมีการศึกษายืนยันในกลุ่มประชากรที่มากขึ้น

การศึกษาที่เป็น Randomized Controlled Trial ล่าสุด²³ ได้ศึกษาเปรียบเทียบระหว่างการให้ IV cyclophosphamide และ mycophenolate mofetil (1-3 g/day) ในการรักษาขั้นแรก (induction) โดยติดตามเป็นเวลา 24 เดือน พบว่าไม่มีความแตกต่างของการทำงานของไต อย่างไรก็ตามอัตราการหายขาดหรือการมีอาการดีขึ้นจะพบได้มากใน

กลุ่มผู้ใช้ MMF ผู้วิจัยให้ความเห็นว่าระยะเวลาการติดตามผลนั้นยังสั้นเกินไปที่จะยืนยันการแนะนำให้ใช้ MMF ในระยะเริ่มต้น

- การใช้ในการรักษาแบบประคับประคอง (Maintenance Therapy)

สิ่งสำคัญที่ควรคำนึงมากที่สุดหลังจากให้การรักษาในขั้นแรก คือการระงับอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดจากการใช้ยากดภูมิคุ้มกันและการกำเริบของโรค ความถี่ในการเกิดอาการกำเริบของโรคจะอยู่ในช่วง 10-78% ขึ้นอยู่กับความแตกต่างของความรุนแรงของโรคในผู้ป่วยแต่ละราย การรักษา นิยามของการแสดงอาการกำเริบของโรคที่เกี่ยวกับไต รวมทั้งเวลาในการติดตามผู้ป่วย ในการศึกษาของ Donadio¹⁰ พบการกำเริบของโรค 78% ในผู้ที่ได้รับ prednisolone เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับ CYP และ prednisolone ร่วมกัน ซึ่งมีอัตรา 30% ส่วนใหญ่อาการกำเริบทางไตจะเกิดขึ้นใน 4 ปีที่รักษาได้ผลแต่จะมีโอกาสกำเริบมากขึ้นในผู้ป่วยที่มีการตอบสนองบางส่วน (Partial remission) สำหรับปัจจัยอื่นๆ เช่น การมี activity และ chronicity index ที่มีค่าสูง มีโปรตีนในปัสสาวะสูง เพศชาย อายุน้อย สัญชาติ African มีระดับ Complement C₄ ต่ำ มีภาวะ arterial hypertension เริ่มต้นรักษาช้าเกินไปและรักษาหายมานานแล้วจากการศึกษาพบว่าโอกาสเกิดการกำเริบของโรคลดลงและคงที่หลังจาก 7 ปีผ่านไป¹⁸

Boumpas และคณะ²⁴ เป็นกลุ่มแรกที่ศึกษาบทบาทของการรักษาแบบใช้เวลานานหรือที่เรียกว่าการรักษาแบบประคับประคองในกรณีที่มีการกำเริบของโรคบ่อย

ผู้ป่วยที่ได้รับ methylprednisolone จะมีโอกาสสูงที่จะมี serum creatinine เพิ่มขึ้นเป็น 2 เท่าเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ CYP ในระยะเวลานาน การได้รับ CYP ในช่วงระยะเวลาสั้นและยาวไม่ได้ทำให้ความเสี่ยงในการเกิดการเพิ่มขึ้นของ serum creatinine แตกต่างกันแต่ความถี่ในการกำเริบของโรคจะต่างกัน (ระยะสั้น โอกาสกำเริบ 13% ระยะยาว 2% ต่อเดือน)

เมื่อไม่นานนี้ ได้มีการศึกษาการใช้ AZA (1-3 mg/kg/day) และ MMF (500-300 mg/day) ในการรักษาแบบประคับประคอง โดยเปรียบเทียบกับ CYP²⁵ พบว่าระยะเวลาในการรักษาโดยเฉลี่ยในการได้รับ CYP, MMF และ AZA เท่ากับ 25, 29, และ 30 เดือนตามลำดับ ในช่วงการรักษาขั้นแรก (induction) ผู้ป่วยทุกรายจะได้รับ CYP ในขนาดที่เท่าๆกันคือ 0.5-1.0 g/m² พบว่าอัตราการรอดชีวิตของกลุ่มที่ได้ AZA จะสูงกว่า เมื่อเปรียบเทียบกับ CYP แม้อัตราการอยู่รอดของไตไม่ต่างกันอย่างมีนัยสำคัญแต่กลุ่มที่ได้ MMF จะมีค่าสูงกว่า (MMF = 95%, AZA = 74%, CYP = 80%) รวมถึงอัตราการไม่กลับเป็นซ้ำจะสูงในกลุ่มที่ได้ MMF จากผลการศึกษาดังกล่าวทำให้ มีการสนใจในรูปแบบการรักษา LN โดยเริ่มต้นจาก CYP จากนั้นก็ใช้ AZA หรือ MMF ในการรักษาแบบประคับประคอง อย่างไรก็ตามในการที่ผู้ป่วยมีการเกิดอาการข้างเคียงจาก AZA มากกว่า MMF การใช้ MMF ก็น่าจะเป็นตัวเลือกหนึ่งที่น่าสนใจ

อาการข้างเคียง

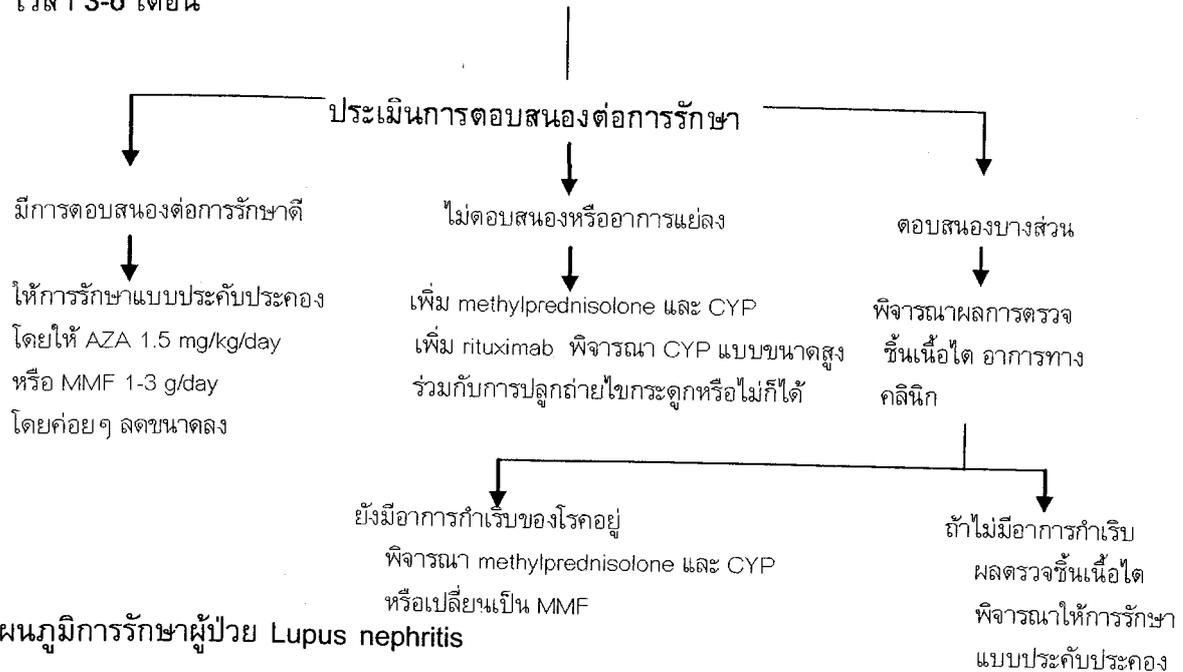
จากการศึกษาผลข้างเคียงของ MMF ในผู้ป่วย Systemic Lupus Erythematosus (SLE)²⁶ ซึ่งส่วนใหญ่มีอาการทางไต พบว่า อาการข้างเคียงที่พบได้บ่อย คือ อาการทางระบบทางเดินอาหาร (เช่น ท้องเสีย คลื่นไส้ อาเจียน) ผลข้างเคียงอื่นที่เกิดขึ้น คือ ผลต่อระบบเลือด เช่น เม็ดเลือดขาวต่ำ (leukocytopenia) เกล็ดเลือดต่ำ (thrombocytopenia) ซึ่งเป็นสาเหตุที่ทำให้ผู้ป่วยต้องหยุดการใช้ยา

สรุป

จากการศึกษาดังที่กล่าวมาแล้วข้างต้นจึงสรุปได้เป็นลำดับขั้นแผนภูมิการรักษา ดังรูปที่ 2¹⁸ ซึ่งจะสามารถแสดงให้เห็นว่า MMF เริ่มเข้ามามีบทบาทสำคัญในผู้ป่วย LN ดังนั้นจึงเป็นหน้าที่ของเภสัชกรที่ต้องให้ข้อมูลหรือแนะนำการใช้ยาดังกล่าวให้กับผู้ใช้เพื่อให้ใช้ได้ถูกต้องและมีประสิทธิภาพ

Induction Therapy

CYP 0.5-1.0 g/m² ทุกเดือนร่วมกับ Methylprednisolone และ Steroid 0.5-1.0 mg/kg/day เป็นเวลา 3-6 เดือน



รูปที่ 2 แผนภูมิการรักษาผู้ป่วย Lupus nephritis

เอกสารอ้างอิง

1. Mathew TH. Mycophenolate mofetil. In : Morris PJ, ed. Kidney transplant. New York : W.B. Saunders company, 2001 : 476-477.
2. Corna D., Morigi M., Facchinetti D., Bertani T., Zoja C., Remuzzi G. Mycophenolate mofetil limits renal damage and prolongs life in murine lupus autoimmune disease. *Kidney Int* 1997;51 : 1583-9.
3. Jonsson CA., Svensson L., Carlsten H. Beneficial effect of the inosine monophosphate dehydrogenase inhibitor mycophenolate mofetil on survival and severity of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus (SLE)-prone MRLlpr/lpr mice. *Clin Exp Immunol* 1999 ; 116 : 534-41.
4. Roche pharmaceutical. Celcept^R (mycophenolate mofetil capsules, mycophenolate mofetil tablets) Celcept^R oral suspension (mycophenolate mofetil for oral suspension) Celcept^R intravenous (mycophenolate mofetil hydrochloride for injection). Newjersey, 2003.
5. Holt DW. Monitoring mycophenolic acid. *Ann Clin Biochem* 2002;39:173-83.
6. Bullingham RES., Nicholls AJ., Barbara R. Kamm BR. Clinical pharmacokinetic of mycophenolate mofetil. *Clinical Pharmacokinetic* 1998 ; 34 : 429-455.
7. Gabardi S., Tran JL., Clarkson MR. Enteric-coated mycophenolate sodium. *Ann Pharmacother* 2003 ; 37 : 1685-1693.
8. Fulton B., Markham A. Mycophenolate mofetil: A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and clinical efficacy in renal transplantation. *Drugs* 1996 ; 51 : 278-298.
9. Kuiper-Geertsma DG., Derksen RH. Newer drugs for the treatment of lupus nephritis. *Drugs* 2003 ; 63 : 167-80.
10. Donadio JVJ., Hooley KE., Ferguson RH., Ilstrup DM. Treatment of diffuse proliferative lupus

คำถาม

1. ข้อใดถูก

1. Mycophenolate mofetil (MMF) เป็นสารกดภูมิคุ้มกันที่ได้จากรา กลุ่ม Penicillium
2. องค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกาแนะนำให้ MMF ใน Lupus nephritis แล้ว
3. กลไกการออกฤทธิ์ของ Mycophenolic acid (MPA) คือยับยั้ง เอนไซม์ inosine monophosphate dehydrogenase
4. ค่า Tmax ของ MPA โดยทั่วไป ประมาณ 3 ชั่วโมง
5. MPA จับกับโปรตีนได้ไม่ถึง 10%

2. ข้อใดเป็นกลไกการออกฤทธิ์ของ MPA

1. ยับยั้งกระบวนการสังเคราะห์ purine (*de novo* pathway) ทำให้ T และ B lymphocyte ไม่ถูกกระตุ้นและแบ่งตัว
2. รบกวนการสร้าง glycoprotein ของ lymphocyte และ monocyte
3. ทำให้เกิดสารเกี่ยวกับกระบวนการอักเสบมากมาย
4. มีผลทำให้กระบวนการสังเคราะห์ purine ผ่าน salvage pathway ถูกยับยั้งด้วย

3. ตามที่องค์การอนามัยโลกได้แบ่งความรุนแรงของพยาธิสภาพของ Lupus nephritis (LN) กลุ่มผู้ป่วยในข้อใดที่จำเป็นต้องได้รับยากดภูมิคุ้มกัน

1. LN class 2, class 3
2. LN class 6, class 7
3. LN class 3, class 4
4. LN class 6, class 3
5. LN class 2, class 7

4. ข้อใดเป็นข้อจำกัดที่สำคัญของการใช้ cyclophosphamide (CYP) ในผู้ป่วย LN

1. เกิดอาการข้างเคียงต่อระบบทางเดินปัสสาวะ
2. ราคาแพง
3. รูปแบบยาที่มีในท้องตลาดคือยาฉีด
4. มีความไม่สะดวกในการรับประทาน
5. ให้ผลการรักษาที่ไม่ดี

5. ข้อใดไม่ใช่ผลของการใช้ mycophenolate mofetil (MMF) ที่พบจากการศึกษาในสัตว์ทดลองที่เป็น LN

1. มีระดับ anti-ds DNA ลดลง
2. อัตราการรอดชีวิตเพิ่มขึ้น
3. ลดอุบัติการณ์การพบโปรตีนในปัสสาวะ
4. ทำให้การแสดงออกของ adhesion โมเลกุลเพิ่มขึ้น เพิ่มการเกาะติดของ T ลิมโฟไซต์
5. ลดความรุนแรงของการอักเสบของไต

6. ข้อใดถูกต้องเกี่ยวกับประสิทธิภาพของ MMF กับ pulse cyclophosphamide (CYP) ในการรักษาขั้นแรก (induction therapy) ของ LN
 1. มีประสิทธิภาพไม่ต่างกันแต่ CYP ก่อผลข้างเคียงมากกว่า
 2. CYP มีประสิทธิภาพดีกว่าแต่อัตราการกลับเป็นซ้ำมากกว่า MMF เมื่อติดตามระยะยาว
 3. มีประสิทธิภาพไม่ต่างกันเมื่อติดตามผลในระยะสั้น แต่เมื่อติดตามผลในระยะยาวจะพบอัตราการกลับเป็นซ้ำของ MMF มากกว่า
 4. MMF มีประสิทธิภาพดีกว่า CYP รวมทั้งมีอาการข้างเคียงที่น้อยกว่า
 5. CYP จะมีประสิทธิภาพดีเฉพาะในผู้ป่วย LN แต่ถ้าเป็น SLE ที่มีอาการแสดงของโรคที่อวัยวะอื่นจะไม่ได้ผล
7. ข้อใดเป็นสิ่งที่ควรคำนึงถึงมากที่สุดหลังจากให้การรักษา LN ในขั้นแรก
 1. การปรับเปลี่ยนขนาดยา prednisolone
 2. การติดตามอาการไม่พึงประสงค์ของการให้ยากดภูมิคุ้มกันและการกำเริบของโรค
 3. การติดตามระดับยาในเลือด
 4. การปรับเปลี่ยนรูปแบบการให้ยากดภูมิคุ้มกัน
 5. การให้ non-pharmacological treatment
8. ข้อใดถูกต้องสำหรับผลการศึกษาการใช้ MMF เพื่อการรักษาแบบประคับประคอง (Maintenance therapy) ในผู้ป่วย LN
 1. มีอัตราการกำเริบของโรคมากกว่าการให้ prednisolone หรือ pulse CYP
 2. อัตราการหายจากโรคไม่แตกต่างจากการได้รับ CYP แต่อาการข้างเคียงมากกว่า
 3. ผลการรักษาไม่แตกต่างกันเมื่อเทียบกับ CYP และ azathioprine (AZA) แต่อัตราการไม่กลับเป็นซ้ำจะสูงกว่า
 4. กลุ่มที่ได้ MMF จะมีอัตราการรอดชีวิตน้อยกว่ากลุ่มที่ได้ CYP
 5. กลุ่มที่ได้ MMF จะมีการเพิ่มขึ้นของ Scr สูงกว่า กลุ่มที่ได้ CYP
9. ข้อใดเป็นอาการข้างเคียงที่พบได้บ่อยจากการใช้ mycophenolate mofetil (MMF) ในผู้ป่วย Lupus nephritis (LN)
 1. อาการทางผิวหนัง ผื่นแพ้
 2. อาการทางระบบทางเดินอาหาร
 3. อาการของระบบประสาทส่วนกลาง
 4. อาการทางตาและ/หรือการมองเห็น
 5. อาการทางระบบหัวใจและหลอดเลือด
10. จากการศึกษาทางคลินิกที่ผ่านมาสามารถสรุปได้ว่า โดยทั่วไปขนาดของ MMF สำหรับการรักษาแบบประคับประคองในผู้ป่วย LN ตรงกับข้อใด
 1. มากกว่า 3 กรัมต่อวัน
 2. 1-3 กรัมต่อวัน
 3. 4-5 กรัมต่อวัน
 4. น้อยกว่า 0.5 กรัมต่อวัน
 5. ไม่เกิน 1 กรัมต่อวัน